

Aus der Universitäts-Frauenklinik  
der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main  
Direktor: Prof. Dr. med. H. Naujoks

Papieroelektrophoretische Untersuchungen der  
Serumglykoproteide in der normalen Schwanger-  
schaft und bei Schwangerschaftstoxikosen

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des Doktorgrades  
der gesamten Medizin  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der  
Johann-Wolfgang-Goethe-Universität  
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Horst Zimmermann  
aus Eimsheim Kreis Mainz

Frankfurt am Main 1962







Aus der Universitäts-Frauenklinik  
der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main  
Direktor: Prof. Dr. med. H. Naujoks

# Papieroelektrophoretische Untersuchungen der Serumglykoproteide in der normalen Schwangerschaft und bei Schwangerschaftstoxikosen

Inaugural-Dissertation  
zur  
Erlangung des Doktorgrades  
der gesamten Medizin  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der  
Johann-Wolfgang-Goethe-Universität  
zu Frankfurt am Main

vorgelegt von  
Horst Zimmermann  
aus Eimsheim Kreis Mainz

Frankfurt am Main 1962





Referent: Prof. Dr. med. L. Heller

Korreferent: Prof. Dr. rer. nat. A. Wacker

Dekan: Prof. Dr. med. K. Herzberg

Tag der mündlichen Prüfung: 26. 6. 1962



## Inhalts-Verzeichnis

|                                                                                                         | Seite |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| I. Literaturübersicht . . . . .                                                                         | 4     |
| a) Zur Entwicklung der Elektrophorese. . . . .                                                          | 4     |
| b) Allgemeines über die Begriffsbestimmung<br>der Glykoproteide . . . . .                               | 6     |
| c) Glykoproteide des Serum . . . . .                                                                    | 7     |
| d) Papierelektrophoretische Untersuchungen der<br>Serumglykoproteide bei Gesunden und Kranken . . . . . | 8     |
| e) Problemstellung . . . . .                                                                            | 12    |
| II. Eigene Untersuchungen . . . . .                                                                     | 14    |
| a) Material und Methodik . . . . .                                                                      | 14    |
| 1.) Versuchspersonen . . . . .                                                                          | 14    |
| 2.) Untersuchungstechnik . . . . .                                                                      | 14    |
| b) Ergebnisse . . . . .                                                                                 | 18    |
| III. Besprechung der Ergebnisse . . . . .                                                               | 22    |
| IV. Zusammenfassung . . . . .                                                                           | 25    |
| V. Literaturverzeichnis . . . . .                                                                       | 26    |

## I. Literaturübersicht.

Im Rahmen der Erforschung der Eiweißkörper ist unser gegenwärtiges spezielles Wissen um die proteingebundenen Kohlehydrate des Blutserum noch unzulänglich und keineswegs vollständig. Obwohl Freund bereits im Jahre 1885 im Serum Carcinomkranker nach Säurehydrolyse des Serumeiweißes eine Vermehrung reduzierender Substanzen beschrieb, beginnen erst die Ergebnisse der letzten Jahre auch eine klinische Bedeutung zu gewinnen.

Die üblichen bisherigen Methoden zur Bestimmung proteingebundener Kohlehydrate beruhen auf deren Reduktionsfähigkeit nach Fällung des Eiweißanteils. Als Maß für die Menge der reduzierenden Substanzen dienen Farbreaktionen, die photometrisch ausgewertet werden können. Die Orcinmethode, von TILLMANS und PHILIPPI (1929) entwickelt, wurde besonders von LUSTIG und LANGER (1931) zur Bestimmung der Hexosen angewandt. Frühere Arbeiten, über die GREVENSTUK einen Überblick gibt, besitzen wegen der unzureichenden Methodik nur historischen Wert. Weitere Bestimmungsmethoden über Tryptophan mit Carbazol und mit Anthron sind von der ungefähr gleichen Empfindlichkeit wie die Orcinmethode (SÜDHOF, KELLNER und SCHULTE). Neben diesen analytischen Methoden wurde von KÖLW und GRÖNWALL (1952) die Papier-elektrophorese zur Glykoproteidbestimmung in Verbindung mit einer besonderen Kohlehydratfärbung verwendet.

### a) Zur Entwicklung der Elektrophorese.

Das Prinzip der Trennung von Substanzgemischen infolge ihrer verschiedenen Wanderungsgeschwindigkeit im elektrischen Feld wurde schon 1907 von FIELD und TEAGUE angewandt. FISELIUS gab 1937 erstmals die elektrophoretische Teilung von Serumeiweiß in 4 Fraktionen an. FIELD und TEAGUE trennten Diptherietoxin und Antitoxin. Sie bedienten sich eines Agargels als Trägermedium für die im elektrischen Feld wandernden Eiweißkörper. Der Nachteil in der Verwendung von Gelen liegt darin, daß die großmolekularen Substanzen im Substrat der Gelmasse einen hohen Widerstand finden

und dementsprechend langsamer wandern. Außerdem bewegen sich im Gel während der Elektrophorese auch elektrisch nicht geladene Substanzen durch Elektroosmose. Da auf diese Weise eine genauere Aufteilung von Proteingemischen in einzelne Fraktionen ungenügend ist, war die Methode zur Differenzierung der Serumweißkörper nicht geeignet.

Erst das Verfahren nach TISELIUS mit dem Kernst'schen U-Rohr fand größere Anwendung. Die Tiseliusmethode wurde vor allem von LONGSWORTH und Mitarbeitern in die Laboratoriumsdiagnostik der Inneren Medizin eingeführt. Bei dieser Methode wird die kolloidale Flüssigkeit der zu untersuchenden Proteingemische im U-Rohr mit Pufferlösung überschichtet, und nach der Elektrophorese werden die Trennflächen der einzelnen Fraktionen optisch registriert. Das Verfahren ist in der Ausführung etwas umständlich und zu schwierig, um außer zu rein wissenschaftlichen Zwecken routinemäßig Anwendung zu finden. Jedoch wurde durch diese Methode eine neue Möglichkeit in der Erforschung der Eiweißkörper gezeigt und der Anstoß zu verbesserten und vereinfachten elektrophoretischen Untersuchungsmethoden gegeben.

Die P a p i e r e l e k t r o p h o r e s e wurde erstmals von KÖNIG angegeben (1937). Zusammen mit VON KLOBUSITZKY benutzte er mit Elektrolytlösung getränkte Papierstreifen zur Trennung von Farbgemischen. Heute ist die Papierelektrophorese eine wichtige Methode zur Differenzierung von Serumweißverschiebungen, wie sie durch die verschiedensten Krankheiten ausgelöst werden können. Eine noch weitergehende Untersuchung der Serumweißkörper wurde möglich, als spezifische Färbungen der Lipoproteide und der Glycoproteide im Zusammenhang mit der Papierelektrophorese verwendet wurden.

1952 benutzten KOIIV und GRÖNWALL erstmals Fuchsin-schwefelsäure zur spezifischen Glykoproteidanfärbung. Ihre Methode der Kohlehydratfärbung ist eine Modifikation des Hotchkisschen Verfahrens. Dabei werden nach der papierelektrophoretischen Trennung der einzelnen Serumweißfraktionen die proteingebundenen Kohlehydrate angefärbt.

## b) Allgemeines über die Begriffsbestimmung der Glykoproteide.

Nachdem im letzten Jahrzehnt unser Wissen um die Konstitution der Eiweißkörper beträchtlich erweitert wurde, kann die ursprüngliche Definition der Glykoproteide nicht mehr aufrechterhalten werden. Unter Glykoproteiden verstand man früher grundsätzlich zusammengesetzte Eiweißkörper, von deren Eiweißanteil sich eine Kohlehydratkomponente abspalten ließ. Heute wissen wir, daß außerordentlich viele Eiweißkörper (im Serum zum Beispiel alle Globuline sowie die ungereinigte Albuminfraktion) einen mehr oder weniger großen Kohlehydratanteil besitzen (H. BERGSTERMANN).

Heute gelten als Glykoproteide nur jene Eiweißkörper, bei denen die Kohlehydratkomponente mehr als 5% ausmacht (K. MAYER). Davon werden die Mucoproteide abgegrenzt, die besonders wasserlöslich sind und durch Hitze nicht denaturiert werden. Chemisch sind sie durch einen höheren Kohlehydratanteil und einen Hexosamingehalt von mehr als 4% charakterisiert. BLIX (1951) jedoch behält die Bezeichnung Mucoproteide den Verbindungen zwischen Eiweiß und Mucoitinschwefelsäure vor.

Strukturell hängen die eiweißgebundenen Kohlehydrate als Polysaccharid am Eiweißmolekül. Da diese Polysaccharide im tierischen Organismus neben den Hexosen noch Hexosamin oder Acetylhexosamin als stickstoffhaltigen Baustein besitzen, werden sie auch als Aminopolysaccharide oder meist als Mucopolysaccharide bezeichnet. Dabei muß nun wieder zwischen sauren und neutralen Mucopolysacchariden unterschieden werden. Chemisch sind erstere durch organische Säuren, die in Form der Hexuronsäuren vorliegen, gekennzeichnet. Teilweise sind sie auch mit Schwefelsäure verestert. Daneben enthalten die sauren Mucopolysaccharide Hexosamin. Die Eiweißkörper, die mit einer sauren Polysaccharidkomponente verbunden sind, bezeichnet man als Acidoglycoproteide und trennt sie von den Neutroglycoproteiden, die entsprechend Eiweißkörper mit neutralen Mucopolysaccharidanteil darstellen. Ihre Bausteine sind Acetylhexosamin, sowie Galaktose und Mannose. Als weitere Hexose kommt Fucose in einem Polysaccharid der blutgruppenspezifischen Sub-

stanzen vor.

Die Serumglykoproteide sind vorwiegend Neutroglykoproteide. Daneben findet man im Serum aber auch geringe Mengen Hexuronsäuren, die ja definitionsgemäß als Baustein der sauren Polysaccharide der Glykoproteide vorkommen (STARY und JUVANIDIS). Eine weitere organische Säure, die von ODIN und WERNER (1952) als Sialinsäure bezeichnet wird, kann ebenfalls Bestandteil der Serummucopolysaccharide sein. Sie ist nach KLENK und FAILLARD (1954) mit Neuraminsäure identisch. Im normalen Serum kommt sie mit etwa 40 bis 65 mg% vor. Davon enthalten den Hauptanteil die Alpha- und Betaglobuline.

Die Neutroglykoproteide sind allgemein gut wasserlöslich, wirken nicht reduzierend und sind niedermolekular. Bei elektrophoretischen Untersuchungen konnte das neutrale Mucopolysaccharid nicht als selbständige Komponente nachgewiesen werden (BLIX). Danach muß auf eine festere Bindung des Kohlehydratanteiles mit dem Eiweißkörper geschlossen werden.

#### c) Glykoproteide des Serum.

Wie erwähnt sind die Glykoproteide des Serum fast ausschließlich Neutroglykoproteide, das heißt ihr Kohlehydratanteil besteht aus einem neutralen Mucopolysaccharid. Allgemein kann man sagen, daß alle Serumeiweißfraktionen gebundene Kohlehydrate enthalten. Zu entsprechenden Ergebnissen kam LAURENT 1953 bei Hexosenbestimmungen nach Fraktionierung durch steigende Phosphatkonzentrationen. BERGSTERMANN erhielt folgende Prozentwerte der proteingebundenen Hexosen in den einzelnen Fraktionen, die mit der Vertikalelektrophorese nach GRASSMANN und HANNIG gewonnen wurden: im Albuminbereich etwa 0,4%, im Bereich der Alpha- und Betaglobuline etwa 4 - 5%, während die Gammaglobuline etwa 1,5 - 2% Hexosen enthalten.

Von verschiedenen Autoren ist eine Reihe durch besonderen Kohlehydratgehalt ausgezeichnete Eiweißkörper der einzelnen Fraktionen beschrieben worden, ohne daß man heute etwa Genaueres

über Zusammensetzung oder gar Funktion dieser Substanzen aussagen könnte. Bereits 1936 fand HEWITT bei Aussalzungsversuchen in der Albuminfraktion neben dem kristallisierten Albumin zwei weitere Anteile, die besonders kohlehydratreich sind. Es sind das Seroglykoid und das Globoglykoid. Aus den Globulinen isolierten HEWITT (1937), sowie RIMINGTON und VON DER ENDE (1940) ebenfalls einen kohlehydratreichen Eiweißkörper, das Seromucoid. Es wandert nach STARY (1955) bei der Papierelektrophorese mit den Alpha 1 - Globulinen. Bei der freien Elektrophorese dagegen findet es sich im Bereich der Albuminfraktion.

Ebenfalls mit den Alpha 1 - Globulinen wandert die größte Unterfraktion MP 1 des sogenannten Mucoproteids. Bei diesem Mucoproteid handelt es sich um eine Fraktion niedermolekularer kohlehydratreicher Glykoproteide, die K. MAYER (1942) sowie WINZLER (1948) nach Ausfällen der Eiweißkörper mit Sulfosalicylsäure isolierten. Diese Gesamtfraktion konnten MEHL, GOLDEN und WINZLER elektrophoretisch in drei verschiedene Komponenten auftrennen, MP 1, MP 2 und MP 3.

GREENSPAN und Mitarbeiter (1951, 1952, 1953) beschäftigten sich eingehend mit der Untersuchung der Mucoproteide. Sie fanden eine Erhöhung bei Tumoren und entzündlichen Erkrankungen. Bei Schädigungen des Leberparenchyms waren die Mucoproteide vermindert.

Die Alpha 2 - Globulinvermehrung, wie sie bei exsudativen Prozessen, malignen Geschwülsten, ausgedehnten Infarkten, sowie bei rheumatischen Erkrankungen festgestellt wurde, führen JAYLE, BOUSSIER und BATIAS (1955) auf eine Vermehrung des Haptoglobins zurück. Haptoglobin wurde von POLOLONOWSKI und JAYLE (1938) isoliert. JAYLE hält das Haptoglobin für identisch mit dem Seroglykoid HEWITTS.

d) Papierelektrophoretische Untersuchungen der Serumglykoproteide bei Gesunden und Kranken.

Erstmals berichteten E. KOIW und A. GRÖNWALL (1952) über eine

Methode zur papierelektrophoretischen Untersuchung der proteingebundenen Kohlehydrate. Das Wesentliche besteht in einer spezifischen Anfärbung der Kohlehydratkomponenten nach der Elektrophorese. Dazu verwendeten sie die von HOTCHKISS 1948 angegebene Methode, bei der im Prinzip eine Anfärbung nach Oxydation der in Glykolbindung befindlichen Oxygruppen der Polysaccharide zu Aldehydgruppen mit dem Schiff'schen Reagens stattfindet.

Nach eigener planimetrischer Auswertung des von KÖIW und GRÖNWALL gefundenen Elektrophoresediagramms erhält man für das Normalserum folgende prozentuale Verteilung der Glykoproteide auf die einzelnen Fraktionen (Gesamtmenge = 100):

| Albumin | Alpha 1- | Alpha 2- | Beta- | Gammaglobulin |
|---------|----------|----------|-------|---------------|
| 3,3%    | 29,6%    | 20,7%    | 21,4% | 25,3%         |

1955 berichtet BJÖRNESJÖ über Untersuchungen mit der von KOIW angegebenen Methode. Er untersuchte deren Genauigkeit und Spezifität, sowie ihre Ergebnisse im Vergleich zu analytischen Bestimmungen.

Eine quantitativ genügende Genauigkeit ist nur dann zu erwarten, wenn die Glykoproteide ausschließlich mit der Farb-reaktion erfaßt werden. Voraussetzung für das Ablaufen der Reaktion ist das Vorliegen einer freien Oxygruppe in Glykolbindung  $\text{CHOH} - \text{CHOH}$  oder das Oxydationsprodukt mit der Keto-  
gruppe  $\text{CHOH} - \text{CO}$ . Solche Substanzen im Serum sind Glykogen und Glukose. Eine Farbreaktion ist aber auch dann möglich, wenn die Hydroxylgruppe durch eine Amino- oder Alkylaminogruppe ersetzt ist. Somit ergeben auch die beiden Aminosäuren Serin und Threonin eine Färbung durch Fuchsinchwefelsäure. Diese Substanzen, die sich nach ihrer chemischen Struktur zusammen mit den Glykoproteiden anfärben müßten, spielen aber quantitativ gegenüber den Serumweißkörpern nur eine geringe Rolle. Sie werden außerdem nach BJÖRNESJÖ bereits in der Pufferlösung der Elektrophoresekammer, im Oxydations- und Reduktionsbad, sowie in der Alkohollösung abgewaschen. Nach analytischen Vergleichsuntersuchungen soll dagegen der Glykoproteidanteil

während dieser Prozeduren nicht vermindert werden.

Wichtig ist weiterhin die Frage, ob die chemische Zusammensetzung der Glykoproteide sich auf die Intensität der Farb-reaktion auswirkt. Dies müßte erwartet werden, wenn die einzelnen Komponenten Glukose, Mannose und Galaktose als Hexosamin sowie die Sialinsäure in unterschiedlicher Stärke mit der Fuchsinchwefelsäure reagieren. Da die Papierelektrophorese eine quantitative Bestimmung ist, wäre keine sichere Aussage über die Verschiebungen zwischen den einzelnen Fraktionen möglich. BJÖRNESJÖ färbte mehrere Streifen an, auf die er verschiedene Glykoproteide unterschiedlicher Konzentration mit einem bestimmten Gehalt an Hexose, Hexosamin und Sialinsäure aufbrachte. Auf diese Weise untersuchte er normales Serumeiweiß, Alpha 2 - Globulin, Ovalbumin, Ovomuroid und verschiedene mucoidhaltige Schleimsubstanzen. In allen Fällen genügte 1 Gamma zur Auslösung der Farb-reaktion. Danach ist allein der absolute Kohlehydratgehalt entscheidend.

Als methodischen Fehler berechnete BJÖRNESJÖ nach 30 Serumuntersuchungen einen Durchschnittswert, der für die einzelne Bestimmung zwischen 8,6 bis 18,8% liegt. Der Fehler ist um so größer, je geringer der Gehalt einer Fraktion an Kohlehydrat ist. Die Papierelektrophorese ist allein schon mit einer Fehlerbreite bis zu 10% belastet (SÜDHOF 1958).

BJÖRNESJÖ untersuchte die Seren von 30 gesunden Männern im Alter zwischen 18 und 35 Jahren. Er kam zu folgenden prozentualen Glykoproteidanteilen der einzelnen Eiweißfraktionen:

| Albumin | Alpha 1- | Alpha 2- | Beta- | Gammaglobulin |
|---------|----------|----------|-------|---------------|
| 13,1    | 17,9     | 27,9     | 23,8  | 17,2          |

Gegenüber den von KOIW gefundenen Werten besteht eine erhebliche Differenz vorwiegend im Albumin und Gammaglobulinbereich.

Statt Fuchsinchwefelsäure benutzt SÜDHOF (1958) ein Farbbad mit Pararosanilin. Er gibt für das Normalserum folgende Glykoproteidanteile der einzelnen Fraktionen in Prozentwerten der Gesamtglykoproteidmenge an:

|         |          |          |       |               |
|---------|----------|----------|-------|---------------|
| Albumin | Alpha 1- | Alpha 2- | Beta- | Gammaglobulin |
| 11,0    | 9,7      | 26,4     | 20,8  | 32,1          |

Die angegebenen Normalwerte sind mit unseren eigenen Werten in der folgenden Tabelle vergleichsweise zusammengestellt.

Tabelle 1

Vergleich der Normalwerte verschiedener Untersucher.

| Untersucher     | Albumin | Alpha1- | Alpha2- | Beta- | Gammaglobulin |
|-----------------|---------|---------|---------|-------|---------------|
| Koiv u.Grönwall | 3,3%    | 29,6%   | 20,7%   | 21,4% | 25,3%         |
| Björnesjö       | 13,1%   | 17,9%   | 27,9%   | 23,8% | 17,2%         |
| Südhof          | 11,0%   | 9,7%    | 26,4%   | 20,8% | 32,1%         |
| Eigene Werte    | 21,8%   | 12,5%   | 26,7%   | 22,2% | 16,8%         |

Im Vergleich fällt auf, daß erhebliche Unterschiede in der Angabe der Normalwerte bestehen. Insbesondere differieren die Werte für die Albumin- und Alpha 1 - Globulinfraktion. Die von uns gefundenen Werte liegen denen von BJÖRNESJÖ am nächsten. Wesentliche Unterschiede finden sich nur bei den beiden ersten Fraktionen, die sich bei allen Elektrophoreseverfahren nur ungenügend trennen lassen. Eine weitere methodisch bedingte Fehlerquelle kann in der Verwendung verschiedener Transparenzmittel liegen. Wenn der Papierstreifen vor der Kolorimetrie in Öl aufgehellt wird, sollen nach BERGSTERMANN (1957) die Albuminwerte zu niedrig ausfallen. Dabei kommt es wahrscheinlich zu einer Erhöhung der Transparenz durch die überlagernden Eiweißmengen in dieser Fraktion. Unterschiede ergeben sich außerdem in der Verwendung verschiedener Färbemethoden. Entscheidend ist weiterhin das unterschiedliche Untersuchungsmaterial. Während SÜDHOF Kinder untersuchte, stellte BJÖRNESJÖ Untersuchungen an Seren gesunder Männer zwischen 18 und 35 Jahren an. Die von uns gefundenen Werte wurden an etwa gleichaltrigen Frauen gewonnen.

Untersuchungen über die Verschiebungen der eiweißgebundenen Kohlehydrate im Elektrophoresediagramm wurden bis jetzt besonders bei verschiedenen inneren Erkrankungen vorgenommen. So fanden KOIW und GRÖNWALL (1952) ein Ansteigen der Alpha 1- und Alpha 2- Globulinfraktion bei Lungentuberkulose. Zu diesem Ergebnis kamen auch WUNDERLY und PILLER (1954) bei ausgedehnter exsudativ - kavernöser Lungentuberkulose. Letztere untersuchten außerdem Seren verschiedener Patienten mit Hepatitis, Verschlaußikterus und Leberzirrhose, sowie Nephritiden und Pyelonephritis. Sicher krankheitsspezifische charakteristische Verschiebungen sind jedoch nicht nachzuweisen. Die größten Bewegungen der eiweißgebundenen Kohlehydrate fanden sich im Alpha- und Betaglobulinbereich, wobei die Zunahme der einzelnen Fraktion nur ausnahmsweise 200% überstieg.

HIRSCH und CATTANEO (1957), die nicht mit Fuchsin sondern mit Toluidin anfärben, untersuchten Fälle von Hepatitis epidemica und akuter Leukose. Im Verlauf der Hepatitiden beschrieben sie eine Abnahme der Glykoproteide im Bereich der schnell wandernden Fraktionen. Gleichzeitig fanden sie eine Zunahme im Gammaglobulinbereich mit Werten, die bis auf das Dreifache der Norm anstiegen. Eine Normalisierung trat etwa von der 4. bis 6. Woche ein. Bei Fällen von akuter Leukose fanden HIRSCH und CATTANEO eine Verschiebung in Richtung der schnell wandernden Fraktionen. Der Anteil der Glykoproteide im Albumin-, im Alpha 1- und Alpha 2 - Globulinbereich wird mit 76% gegenüber einem Normalwert aus den drei Fraktionen von 67% angegeben.

#### e) Problemstellung.

In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob mit Hilfe der elektrophoretischen Bestimmung Verschiebungen der Glykoproteide während der normalen und pathologischen Schwangerschaft nachweisbar sind.

Da alle Serumeiweißfraktionen Glykoproteide enthalten, sind

gewisse Veränderungen der Relationen schon deshalb zu erwarten, weil es während der normalen Schwangerschaft zu einer relativen Verminderung der Albumine bei gleichzeitigem Ansteigen der Alpha- und Betaglobuline kommt. Der Gesamteiweißgehalt ist in der Regel vermindert. Der Albumin - Globulinquotient verändert sich bei den Toxikosen verstärkt zugunsten der Globuline (NEUWEILER 1948, LEVENS 1952, STÜRMER 1952). Im Gegensatz zu NEUWEILER fanden jedoch GLATT-HAAR, SUENDERHAUF und WUNDERLY keinen signifikanten Unterschied gegenüber den Verhältnissen bei der normalen Gravidität. Der Gesamteiweißgehalt ist bei den Toxikosen gegenüber der komplikationslosen Schwangerschaft deutlich weiter vermindert.

Es erhebt sich die Frage, ob sich die Glykoproteidverschiebungen entsprechend den Relationen der Gesamteiweißfraktionen verhalten. Durch analytische Untersuchungen konnten STARY, BURSA, TEZOK und CINDI eine Zunahme der Glykoproteide im Albuminbereich bei gleichzeitiger Abnahme des Gesamtalbuminantteils während der normalen Schwangerschaft aufzeigen. Bei den Toxikosen kommt es jedoch nicht allein zu Eiweißverschiebungen zwischen den einzelnen Fraktionen, sondern auch zu qualitativen Veränderungen. Zu diesen Ergebnissen kamen HELLER und SCHUCK auf Grund von Aminosäureanalysen. Der pathologische Eiweißstoffwechsel ist nach den Arbeiten von HELLER in gewissem Umfang Ausdruck eines Versagens der oxydativen Leistung der Leber. LEVENS vertritt sogar die Ansicht, daß bei den Schwangerschaftstoxikosen primär eine Funktionsstörung der Leber vorliegt.

Mit der Methode der Papierelektrophorese sind jedoch lediglich Verschiebungen der Glykoproteide innerhalb der einzelnen Fraktionen zu erfassen, nicht dagegen das Auftreten von in ihrer Zusammensetzung pathologischer Eiweißkörper.

## II. Eigene Untersuchungen.

### a) Material und Methodik.

#### 1.) Versuchspersonen.

Wir untersuchten zunächst die Seren 10 gesunder Frauen im geschlechtsreifen Alter.

Zur Untersuchung kamen weiterhin aus dem Material unsrer Schwangerenberatung 14 Gravide im letzten Trimenon, bei denen sich kein Anhalt für Toxikosen oder sonstige, auch schwangerschaftsunabhängige Erkrankungen ergab. Von Toxikosen haben wir 35 Seren untersucht, wobei es sich um Fälle handelt, die entweder vor der Geburt, unter der Geburt oder im Wochenbett erkrankten. Darunter fallen einmal Toxikosen ohne Krampfanfall, die durch mindestens zwei oder mehr der folgenden Symptome ausgezeichnet sind:

1. Proteinurie über 2 Promille Eiweiß,
2. Hypertonie über 180 mm Hg systolisch,
3. ausgeprägte Ödeme,
4. subjektive Symptome wie Kopfschmerzen, Sehstörungen und gastrische Beschwerden.

Dazu kommen die Toxikosen mit Krampfanfall, bei denen zusätzlich zu den angeführten Symptomen noch tonisch - klonische Krämpfe treten.

#### 2.) Untersuchungstechnik.

Zur Durchführung der Papierelektrophorese benutzen wir die Apparatur nach GRASSMANN und HANNIG. Zunächst werden die Papierstreifen in die Pufferlösung, die sich auch in der Elektrophoresekammer befindet, getaucht. Anschließend werden die Streifen zwischen sauberen Filtrierpapierbogen etwas abgetrocknet, sodaß sie nur feucht aber nicht naß sind. Als Papierstreifen verwenden wir Whatman - Papier Nr. 1. Als Pufferlösung benut-

zen wir bei unseren Untersuchungen den von LONGSWORTH angegebenen Veronal - Natriumpuffer mit einem pH von 8,6.

Auf dem feuchten Papierstreifen wird das zu untersuchende Serum als möglichst schmale, senkrecht zur Wanderungsrichtung stehende Linie aufgetragen. Wir benutzen dazu Mikropipetten mit Hundertstelteilung und tragen damit für die Glykoproteiduntersuchungen Serummengen von 0,03 ccm auf. Dabei muß der Rand des Papierstreifens beiderseits ungefähr 2 mm freibleiben, da es sonst während der Elektrophorese zu Schleppen an den Fraktionsbanden im Bereich des Streifenrandes kommt. Die so präparierten Streifen kommen dann über Kunststoffrahmen gespannt in die Elektrophoresekammer. Die waagrecht gespannten Streifen haften durch Adhäsion an ihren Auflagestellen und hängen bei sorgfältiger Handhabung nicht durch. Die beiden Füße des Rahmens stehen in zwei Kammern mit Pufferlösung und je einer Elektrode. Die Enden des Streifens tauchen in die Flüssigkeit. Bei der Apparatur nach GRASSMANN und HANNIG sind die Platinelektroden durch ein Röhrensystem umgeben, das eine Sicherung gegen Elektrolytverschiebungen bietet. Während des Versuches wird ein Glasdeckel aufgelegt, sodaß eine feuchte Kammer entsteht. Da die Serumeiweißfraktionen bei einem alkalischen Puffer zur Anode wandern, muß also die Startlinie nach der negativen Elektrode zu liegen. Die Klemmenspannung beträgt 110 V. Nach 12 Stunden Laufzeit werden die Streifen herausgenommen und vor der anschließenden Färbung an der Luft getrocknet.

Die Färbung der Streifen nach der Elektrophorese erfolgt nach dem von KOIW und GRÖNWALL modifizierten Verfahren nach HOTCHKISS. Bevor die eigentliche Färbung stattfinden kann, werden die in Glykolbindung befindlichen Oxygruppen der proteingebundenen Kohlehydrate oxydiert. Dazu dient eine Oxydationslösung. Es werden 1,2 g Perjodsäure in 30 ccm destilliertem Wasser gelöst. Anschließend werden 15 ccm einer 5-mol Natriumacetatlösung sowie 100 ccm Äthanol hinzu-

gefügt. Diese Lösung muß für jede Bestimmung frisch angesetzt werden. Der Papierstreifen wird für 5 Minuten in diese Flüssigkeit gelegt und anschließend in einem 70%igen Äthylalkoholbad gespült. Der Alkohol muß öfters erneuert werden. Danach kommen die Streifen in eine Reduktionslösung. 5 g Kaliumjodid und 5 g Natriumthiosulfat werden in 100 ccm Wasser gelöst. Unter Umrühren der Lösung läßt man 150 ccm Äthanol zulaufen. Schließlich werden noch 2,5 ccm einer 2-n HCl tropfenweise hinzugefügt. In dieser Reduktionslösung verbleiben die Streifen für 8 Minuten. Anschließend werden sie wieder in einem weiteren 70%igen Äthanolbad gespült. Danach wird die eigentliche Färbung vorgenommen. Zur Herstellung der Farblösung wird zunächst 1 g basisches Fuchsin in 200 ccm siedendem destillierten Wasser gelöst. Anschließend kühlt man die Lösung auf 50° C ab und läßt 1 ccm konzentrierte Salzsäure zutropfen. Außerdem werden 2 g  $K_2S_2O_5$  zugegeben. Die verschlossene Flasche mit dieser Lösung wird gut durchgeschüttelt und bleibt 24 Stunden bei Zimmertemperatur unter Lichtabschluß stehen. Am nächsten Tag fügt man 0,5 g Knochenkohle zu, die ebenfalls gut durchgeschüttelt werden muß. Anschließend wird durch hartes Filtrierpapier ein farbloses Filtrat gewonnen. Die Farblösung kann höchstens bis zu zwei Tagen verwendet werden. Sie muß dazu bei einer Temperatur von etwa 2° C in Dunkelheit aufbewahrt werden. Wir setzen die Farblösung zu jeder Bestimmung neu an. Die Streifen verbleiben für 40 Minuten im Farbbad. Danach werden sie sofort in fließendes Leitungswasser gelegt. Darin wird die rotviolette Farbe auf den zunächst farblosen Streifen zunehmend deutlicher. Im Wasserbad bleiben die Papierstreifen solange, bis sich kein Fuchsinfarbstoff mehr abwaschen läßt. Danach werden die Streifen bei Zimmertemperatur getrocknet.

Nach der Färbung erfolgt die Auswertung. Dazu werden die Streifen für mindestens 2 Stunden in eine Transparenzlösung gelegt. Wir benutzen ein Gemisch von 1 Teil Paraffinöl und 1 Teil Bromnaphthalin, das einen Brechungsindex von 1,51

hat. Nachdem die Streifen so vorbereitet sind, erfolgt die photometrische Auswertung. Dazu benutzen wir ein Gerät, das von der Firma Bender und Hobein, München hergestellt wird und auf den Vorarbeiten von GRASSMANN, HANNIG und KNEDEL basiert. Der transparente Papierstreifen wird blasenfrei zwischen zwei Glasplatten gelegt und auf einem Schlitten in der Apparatur millimeterweise weitergeschoben. Dabei werden die Extinktionswerte der Photozelle abgelesen und als Funktion der Wegstrecke auf Millimeterpapier aufgetragen. Die so gewonnene Kurve wird nun planimetrisch ausgewertet. Dazu muß die Gesamtkurve zur Errechnung der einzelnen Fraktionen in Gauss'sche Verteilungskurven aufgeteilt werden. Die dann mit dem Planimeter für die einzelnen Kurven erhaltenen Werte werden summiert und gleich 100 gesetzt. Somit ergeben die Einzelwerte auf 100 bezogen den prozentualen Anteil einer Fraktion am Gesamtglykoproteidgehalt des Serumeiweißes.

Die folgende Abbildung zeigt als Beispiel für einen mit der Kohlehydratfärbung angefärbten Papierelektrophoresestreifen das Ergebnis der Serumuntersuchung einer gesunden Schwangeren in der zweiten Schwangerschaftshälfte.



b) Ergebnisse.

Im Folgenden sind die gewonnenen Ergebnisse tabellarisch zusammengestellt. Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der Serumuntersuchungen von gesunden Nichtschwangeren. In der Tabelle 3 sind die Untersuchungen bei gesunden Graviden in der zweiten Schwangerschaftshälfte aufgeführt. Die Glykoproteidverschiebungen bei Texikosen mit und ohne Krampfanfall zeigt die Tabelle 4. Gleichzeitig sind hier die Diagnosen angegeben. Die Verteilung der Glykoproteide auf die einzelnen Fraktionen ist in Prozenten des flächenmäßigen Anteiles der Gesamtmenge angegeben.

Tabelle 2

Gesunde Nichtschwangere.

| Nr. | Albumin | Alphal-Globulin | Alpha2-Globulin | Beta-Globulin | Gamma-Globulin |
|-----|---------|-----------------|-----------------|---------------|----------------|
| 1   | 16,0    | 20,0            | 30,0            | 20,0          | 14,0           |
| 2   | 16,2    | 18,9            | 35,2            | 18,9          | 10,8           |
| 3   | 19,8    | 10,7            | 32,9            | 20,7          | 15,9           |
| 4   | 29,0    | 12,1            | 14,1            | 30,7          | 14,1           |
| 5   | 27,6    | 7,3             | 21,7            | 21,7          | 21,7           |
| 6   | 18,2    | 5,5             | 29,0            | 26,1          | 21,1           |
| 7   | 30,7    | 5,1             | 23,1            | 20,5          | 20,5           |
| 8   | 18,7    | 14,7            | 30,0            | 21,7          | 15,0           |
| 9   | 25,0    | 12,5            | 25,0            | 21,9          | 15,6           |
| 10  | 16,4    | 18,0            | 26,2            | 19,7          | 19,7           |

Daraus errechnen sich folgende Mittelwerte:

21,8      12,5      26,7      22,2      16,8

Tabelle 3

Gesunde Schwangere.

| Nr. | Albumin | Alphal-Globulin | Alpha2-Globulin | Beta-Globulin | Gamma-Globulin |
|-----|---------|-----------------|-----------------|---------------|----------------|
| 11  | 6,7     | 20,0            | 24,4            | 35,6          | 13,3           |
| 12  | 16,0    | 18,9            | 28,3            | 25,5          | 11,3           |
| 13  | 9,3     | 13,0            | 32,9            | 32,9          | 12,0           |
| 14  | 14,5    | 15,5            | 25,5            | 29,1          | 15,4           |
| 15  | 3,9     | 25,5            | 29,4            | 23,6          | 17,6           |
| 16  | 16,7    | 29,9            | 26,7            | 16,7          | 10,0           |
| 17  | 6,7     | 37,8            | 22,2            | 17,7          | 15,6           |
| 18  | 13,5    | 27,0            | 24,4            | 21,6          | 13,5           |
| 19  | 8,2     | 24,3            | 32,4            | 18,9          | 16,2           |
| 20  | 8,0     | 24,0            | 30,0            | 26,0          | 12,0           |
| 21  | 10,3    | 23,3            | 28,3            | 25,3          | 12,8           |
| 22  | 12,0    | 26,0            | 24,0            | 22,0          | 16,0           |
| 23  | 6,1     | 24,2            | 24,2            | 30,2          | 15,3           |
| 24  | 4,4     | 21,7            | 30,4            | 30,4          | 13,1           |

Daraus errechnen sich folgende Mittelwerte:

9,8                  23,7                  27,4                  25,5                  13,9

Tabelle 4

Toxikosen mit und ohne Krampfanfall.

| Nr. | Albumin | Alphal | Alpha2<br>Globulin | Beta | Gamma | Diagnose     |
|-----|---------|--------|--------------------|------|-------|--------------|
| 25  | 4,3     | 26,9   | 28,4               | 31,9 | 8,5   | Präeklampsie |

Fortsetzung von Tabelle 4

| Nr. | Albu-<br>min | Alphal | Alpha2<br>Globulin | Beta | Gamma | Diagnose     |
|-----|--------------|--------|--------------------|------|-------|--------------|
| 26  | 12,2         | 15,6   | 25,4               | 26,8 | 20,0  | Präeklampsie |
| 27  | 8,9          | 17,8   | 26,4               | 31,1 | 15,8  | Präeklampsie |
| 28  | 9,5          | 20,6   | 33,3               | 31,8 | 4,8   | Präeklampsie |
| 29  | 9,6          | 17,6   | 25,4               | 30,5 | 16,9  | Präeklampsie |
| 30  | 3,0          | 19,7   | 37,9               | 22,2 | 17,2  | Präeklampsie |
| 31  | 2,3          | 19,4   | 44,4               | 20,5 | 13,3  | Präeklampsie |
| 32  | 10,9         | 6,9    | 34,3               | 37,0 | 10,9  | Präeklampsie |
| 33  | 2,3          | 16,2   | 46,4               | 18,6 | 16,5  | Präeklampsie |
| 34  | 10,8         | 13,8   | 27,7               | 30,0 | 17,7  | Präeklampsie |
| 35  | 10,6         | 20,0   | 31,7               | 23,4 | 14,3  | Präeklampsie |
| 36  | 10,9         | 14,5   | 28,6               | 27,8 | 18,2  | Präeklampsie |
| 37  | 11,4         | 12,7   | 29,1               | 27,7 | 19,1  | Präeklampsie |
| 38  | 9,6          | 15,5   | 31,2               | 30,4 | 13,3  | Präeklampsie |
| 39  | 8,4          | 15,8   | 27,2               | 27,6 | 20,9  | Präeklampsie |
| 40  | 3,7          | 17,1   | 31,1               | 26,9 | 21,2  | Präeklampsie |
| 41  | 10,9         | 16,5   | 30,4               | 31,8 | 11,4  | Präeklampsie |

Mittelwerte:

|    |     |      |      |      |      |           |
|----|-----|------|------|------|------|-----------|
|    | 8,2 | 16,9 | 31,7 | 27,9 | 15,3 |           |
| 42 | 4,4 | 17,8 | 40,0 | 31,1 | 6,7  | Eklampsie |
| 43 | 4,2 | 27,1 | 37,8 | 20,6 | 10,3 | Eklampsie |
| 44 | 5,6 | 25,9 | 33,1 | 25,9 | 9,5  | Eklampsie |
| 45 | 4,3 | 13,8 | 39,7 | 25,1 | 17,1 | Eklampsie |
| 46 | 7,7 | 20,5 | 25,6 | 33,3 | 12,9 | Eklampsie |

Fortsetzung von Tabelle 4

| Nr. | Albu-<br>min | Alphal | Alpha2<br>Globulin | Beta | Gamma | Diagnose  |
|-----|--------------|--------|--------------------|------|-------|-----------|
| 47  | 1,9          | 19,7   | 41,1               | 25,5 | 11,8  | Eklampsie |
| 48  | 4,8          | 19,4   | 37,4               | 24,2 | 14,5  | Eklampsie |

Mittelwerte:

|    |      |      |      |      |      |              |
|----|------|------|------|------|------|--------------|
|    | 4,7  | 20,6 | 36,4 | 26,5 | 11,8 |              |
| 49 | 12,2 | 13,3 | 31,1 | 30,0 | 13,3 | Nephropathie |
| 50 | 10,0 | 21,7 | 31,7 | 21,7 | 15,9 | Nephropathie |
| 51 | 5,7  | 18,9 | 32,0 | 32,0 | 11,3 | Nephropathie |
| 52 | 4,9  | 19,5 | 31,3 | 27,4 | 16,8 | Nephropathie |
| 53 | 10,2 | 21,3 | 26,0 | 27,5 | 15,1 | Nephropathie |
| 54 | 7,9  | 23,8 | 31,7 | 25,4 | 11,1 | Nephropathie |
| 55 | 3,8  | 26,4 | 37,7 | 22,6 | 9,4  | Nephropathie |
| 56 | 6,8  | 18,2 | 24,7 | 34,1 | 16,2 | Nephropathie |
| 57 | 3,6  | 14,6 | 34,6 | 34,6 | 12,7 | Nephropathie |
| 58 | 12,6 | 20,2 | 30,9 | 27,3 | 9,0  | Nephropathie |
| 59 | 11,7 | 16,7 | 31,7 | 25,6 | 14,3 | Nephropathie |

Mittelwerte:

|  |     |      |      |      |      |  |
|--|-----|------|------|------|------|--|
|  | 8,1 | 19,5 | 31,2 | 28,0 | 13,2 |  |
|--|-----|------|------|------|------|--|

Aus den Präeklampsien, Eklampsien und Nephropathien zusammen errechnen sich folgende Mittelwerte:

7,5    18,4    32,5    27,7    13,9

### III. Besprechung der Ergebnisse.

In Tabelle 1 sind Werte 10 gesunder Frauen während der Geschlechtsreife (sämtlich zwischen 20 und 35 Jahren) niedergelegt. Die Schwankungsbreite ist in den einzelnen Fraktionen größer als bei der Proteinelektrophorese.

Im Vergleich zu anderen Autoren liegt bei uns der Wert für die Albuminfraktion höher. Während der Alpha 1 - Globulinwert etwas niedriger liegt, stimmen die von uns für die anderen Globulinfraktionen gefundenen Werte mit denen von BJÖRNESJÖ weitgehend überein. Die größten Unterschiede finden sich bei den Angaben der einzelnen Autoren für die Albumin- und Alpha 1 - Globulinfraktion. Die Ursache dafür liegt in der ungenügenden Trennung dieser beiden Fraktionen durch die Elektrophorese. Neben methodischen Unterschieden - SÜDHOF benutzt zum Anfärben Pararosanilin - wurden die angegebenen Werte an nach Alter und Geschlecht verschiedenen Personen gewonnen. BJÖRNESJÖ untersuchte Männer zwischen 18 und 35 Jahren. Unsere Werte sind das Ergebnis von Serumuntersuchungen etwa gleichaltriger Frauen. SÜDHOF dagegen untersuchte Kinder.

Tabelle 2 umfaßt 14 Schwangere im letzten Trimenon. Am auffälligsten sind die Veränderungen im Bereich der Albumin- und der Alpha 1 - Globulinfraktion. Die Glykoproteide im Bereiche der Albuminfraktion nehmen gegenüber Nichtschwangeren im Durchschnitt um mehr als 50% ab. Das ist wesentlich mehr als es der Albuminverminderung in der normalen Schwangerschaft entspricht; sie beträgt im Mittel nur etwa 10 - 15% (HELLER und GOECKE, PFAU). Diese beträchtliche Verminderung der Glykoproteide im Albuminbereich ist statistisch sicher. Über die Ursachen läßt sich heute noch nichts Sicheres aussagen. Möglicherweise hängt die Abnahme mit dem gesteigerten Kohlehydratbedarf in der Schwangerschaft, sowie den gesteigerten

Entgiftungsvorgängen zusammen. Umgekehrt verhalten sich die Alpha 1 - Glykoproteide. Sie verdoppeln sich während der Gravidität nahezu. Bei nichtgraviden Frauen machen sie im Mittel 12,5%, bei Graviden dagegen 20,7% aus. Dieser Befund entspricht etwa den Verschiebungen der Serumproteinfraktionen in der normalen Gravidität. Hier findet man häufig einen Anstieg der Alpha 1 - Globuline auf das Doppelte der Norm, eine Erscheinung, die von PFAU als Stress - Reaktion gewertet wird.

Im Bereich der Alpha 2 - Globuline steigt der Glykoproteidwert im Verlaufe der Schwangerschaft zwar von 26,7% auf 27,4% an, dieser Anstieg ist jedoch nicht signifikant, ja er liegt sogar noch im Rahmen der Fehlerbreite.

Bei den Beta - Globulinen sind ebenfalls keine deutlichen Veränderungen festzustellen. Die Glykoproteide steigen in diesem Bereiche zwar von 22,2% auf 25,5% an, aber der Anstieg ist ebenfalls nicht signifikant.

Das Gleiche gilt schließlich für die Abnahme im Gamma - Globulinbereich. Bei Nichtgraviden finden wir einen Glykoproteidwert von 16,8%, gegenüber einem Wert von 13,9% bei Graviden. Es ist allerdings bemerkenswert, daß sich die Glykoproteide hier entgegengesetzt verhalten wie die entsprechende Proteinfraktion. Im Allgemeinen nehmen die Gamma - Globuline im Verlaufe der Schwangerschaft geringfügig zu.

Diese unsere Ergebnisse scheinen zum Teil im Widerspruch zu den Untersuchungen von STARY und Mitarbeitern zu stehen. STARY fand nämlich während der Gravidität eine Vermehrung der Glykoproteide in der Albuminfraktion (Hexosen + 6%, berechnet als Anteil des Proteins + 1,03%), während im Bereich der Globuline keine signifikante Veränderung auffindbar ist. Diese gegensätzlichen Ergebnisse finden ihre Erklärung in gewissem Umfang darin, daß STARY und Mitarbeiter die Bestimmung nach Salzfällung vornahmen. Bekanntlich werden aber mit den Albuminen auch die Alpha 1 - Globuline

ausgefällt; sie sind also bei STARY in der Albuminfraktion mit enthalten.

Eine weitere Erklärung ist darin zu suchen, daß STARY die Hexosen bestimmte, die ja nur etwa  $\frac{2}{3}$  der prosthetischen Kohlehydratgruppe ausmachen. Das Glukosamin ist nicht mit erfaßt, sodaß Verschiebungen innerhalb der beiden Kohlehydratanteile möglich sind.

Diese Auffassung erfährt eine gewisse Bestätigung durch HEYDE. Er bestimmte die proteingebundenen Gesamtpolysaccharide, Hexosen und Glukosamine im Serum schwangerer Frauen und fand erhebliche Schwankungen in beiden Fraktionen, wobei am Ende der Gravidität das Glukosamin oft ein entgegengesetztes Verhalten zeigt wie die Hexosen. Es geht also häufig ein Anstieg der Hexosen mit einem gleichzeitigen Abfall des Glukosamins einher. Es erscheint uns daher sehr fraglich, ob man von einer Hyperpolysaccharidämie in der Schwangerschaft sprechen kann.

Bei den untersuchten Toxikosefällen läßt sich kein signifikanter Unterschied gegenüber gesunden Graviden feststellen. Im Bereiche der Alpha 2- und Beta - Globuline findet sich eine weitere prozentuale Erhöhung der Glykoproteide gegenüber gesunden Schwangeren. Der Anstieg im Alpha 2 - Bereich findet sich besonders bei Toxikosen mit Krampfanfall. Die Veränderungen sind jedoch insgesamt nicht so signifikant, daß eine statistische Sicherung zu erbringen wäre.

#### IV. Zusammenfassung.

1. In der vorliegenden Arbeit wurden mittels der Papier-elektrophorese die Glykoproteidfraktionen bei 10 gesunden Frauen während der Geschlechtsreife, 14 gesunden Schwangeren im letzten Graviditätsstrimenon und 35 Toxikosen mit und ohne Krampfanfall untersucht.
2. Bei gesunden Schwangeren findet sich eine deutliche Verminderung der proteingebundenen Polysaccharide im Bereiche der Albuminfraktion. Diese Verminderung geht weit über das Maß der Albuminverminderung in der Schwangerschaft hinaus.
3. Im Bereiche der Alpha 1 - Globuline steigt der prozentuale Anteil der Glykoproteide deutlich an. Dieser Anstieg läuft jedoch dem schwangerschaftsbedingten Anstieg der Alpha 1 - Globuline parallel. Die Veränderungen in den übrigen Globulinfraktionen sind nicht signifikant.
4. Bei Toxikosen mit und ohne Krampfanfall sind die Veränderungen gleichsinnig wie in der normalen Schwangerschaft, vielleicht noch etwas deutlicher ausgeprägt. Eine sichere Abweichung findet sich jedoch in keiner Fraktion.
5. Unsere Untersuchungen lassen eine sogenannte Schwangerschaftshyperpolysaccharidämie, wie sie von anderen Autoren diskutiert wurde, als wenig wahrscheinlich erscheinen.

# V. Literaturverzeichnis.

- |                                                |                                                  |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Bergstermann, H.                               | Erg. Inn. Med. u. Kinderhkl. N.F. 7<br>(1957)    |
| Björnesjö, K. B.                               | Scand. J. Clin. Lab. Invest. 7, 153<br>(1955)    |
| Blix, G.                                       | Physiol. Chemie Bd. I, 751, Berlin<br>1951       |
| Field, G. und S. Teague                        | J. Exp. Med. 9, 225 (1907)                       |
| Glatthaar, Suenderhauf,<br>H. und Ch. Wunderly | Schweiz. med. Wschr. 1951, 592                   |
| Grassmann, W. und K. Hannig                    | Hoppe-Seylers Z. 292, 32 (1953)                  |
| Grassmann, W., K. Hannig<br>und M. Knedel      | Dtsch. med. Wschr. 76, 333 (1951)                |
| Greenspan, E.                                  | Adv. Int. Med. 7, 101 (1955)                     |
| Grevenstock, A.                                | Erg. Physiol. 28, 1 (1929)                       |
| Heller, L.                                     | Mat. Nordmark 1950, II, 151                      |
| Heller, L.                                     | Zbl. Gynäk. 72, 1785 (1950)                      |
| Heller, L.                                     | Z. Geburtsh. 135, 93 (1951)                      |
| Heller, L. und C. Goecke                       | Arch. Gyn. (erscheint demnächst)                 |
| Hewitt, L.                                     | Biochemic. J. 31, 360, 1047, 1534<br>(1937)      |
| Heyde, W.                                      | Arch. Gyn. 185, 1 (1954)                         |
| Hirsch, A. und C. Cattaneo                     | Klin. Wschr. 35, 26 (1957)                       |
| Hotchkiss, R. D.                               | Arch. Biochem. 16, 131 (1948)                    |
| Jayle, M. F., Boussier, G.<br>und M. J. Batias | Soc. Biol. 149, 46 (1955)                        |
| Klenk, E. und H. Faillard                      | Z. physiol. Chem. 298, 230 (1954)                |
| Koiv, E. und A. Grönwall                       | Scand. J. Clin. Lab. Invest. 4, 244<br>(1952)    |
| König, P. und<br>D. von Klobusitzky            | Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 192,<br>271 (1939) |

- Laurent, B. Acta haematol. (Basel) 10, 307 (1953)
- Levens, H. E. Die Serumproteine in der normalen und toxischen Schwangerschaft, Basel 1952
- Longworth, L., Th. Shedlosky und D. MacInnes J. Exp. Med. 70, 399 (1939)
- Lustig, B. und A. Langer Biochem. Z. 242, 320 (1931)
- Mayer, K. Advances in Protein Chemistry. Bd. II 249. 1945
- Mehl, J. W., F. Golden und R. J. Winzler Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 72, 110 (1949)
- Neuweiller, W. Gynecologia (Basel) 4, 235 (1948)
- Odin, L. und I. Werner Acta Soc. Med. Upsaliensis 57, 227 (1952)
- Pfau, P. Arch. Gyn. 185, 188 (1954)
- Polonowski, L. und M. F. Jayle C. r. Acad. Sci. Paris 211, 517 (1940)
- Rimington, G. Biochemic. J. 34, 931 (1940)
- Schuck, J. Arch. Gyn. 177, 45 (1950)
- Sary, Z. Fortschr. Med. 71, 517 (1953)
- Sary, Z. und M. Juvandis Biochem. Z. 324, 206 (1953)
- Sary, Z., F. Bursa, O. Tezok und R. Cindi Z. physiol. Chem. 288, 55 (1951)
- Stürmer, K. Die quantitative Elektrophorese in der Medizin, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1952
- Südhof, H. Klin. Wschr. 36, 536 (1958)
- Südhof, H., H. Kellner und N. Schulte Z. physiol. Chem. 300, 68 (1955)
- Tillmans, J. und K. Philippi Erg. Physiol. 28, 1 (1929)
- Tiselius, A. Trans. Faraday. Soc. 33, 524 (1937)
- Wunderly, Ch. und S. Piller Klin. Wschr. 32, 425 (1954)

Herrn Prof. Heller danke ich für die  
Überlassung des interessanten Themas  
und für die freundliche Beratung bei  
der Durchführung der Arbeit.

## L e b e n s l a u f

Am 29. Januar 1933 wurde ich, Horst Ludwig Zimmermann, in Eimsheim, Kreis Mainz geboren. Meine Eltern sind der Werkmeister Georg Zimmermann und seine Ehefrau Elisabeth, geborene Kohlmann.

Nach 4 Jahren Grundschule in Rüsselsheim besuchte ich das dortige Realgymnasium, an dem ich im Februar 1953 die Reifeprüfung ablegte.

Das Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1953 an der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität in Frankfurt/Main und beendete es mit der ärztlichen Prüfung im Frühjahr 1959. Die Medizinalassistentenzeit leistete ich im Stadtkrankenhaus Rüsselsheim ab, wo ich zur Zeit auf der Chirurgischen Abteilung tätig bin. Die Approbation wurde mir am 15. April 1961 erteilt.

Seit Januar 1960 bin ich mit Ellen Zimmermann, geborene Keil verheiratet.













